

112415 4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

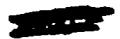
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CURSO CLINICO Y PRONOSTICO DE PACIENTES
CON TUMOR GERMINAL PRIMARIO DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
**ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA
MEDICA PEDIATRICA**
P R E S E N T A :
DRA. NORMA ARACEL LOPEZ FACUNDO

MEXICO, D. F.

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE APROBACION



[Handwritten signature]

DR PEDRO A SANCHEZ MARQUEZ

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DR LUIS HESHIKI NAKANDAKARI

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO

[Handwritten signature]

DR ROBERTO RIVERA LUNA

SUDIRECTOR DE INVESTIGACION Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO

[Handwritten signature]

DR CARLOS A. LEAL LEAL

TUTOR DE TESIS

[Handwritten signature]

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE...

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CURSO CLINICO Y PRONOSTICO DE PACIENTES CON TUMOR GERMINAL PRIMARIO DEL SNC

Dra Norma Araceli López Facundo, Dr Carlos Leal-Leal, Departamento de Oncología Instituto Nacional de Pediatría, México.

RESUMEN

Antecedentes: el curso clínico y el pronóstico de pacientes con tumores germinales del SNC ha sido difícil de establecer debido a su rareza. La sobrevida es elevada y la calidad de vida se ve afectada por las secuelas del tratamiento. Los reportes que existen en la literatura son estudios multicéntricos, con series pequeñas. Presentamos la experiencia de una institución única.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrolectivo, transversal, descriptivo y observacional que incluyó a los pacientes con este diagnóstico tratados en el Departamento de Oncología del INP en el periodo de 1985 a 1997. Se evaluaron las características clínicas, de imagen mediante medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis de sobrevida se realizó con el método de Kaplan y Meier y se aplicó prueba de Log-rank en búsqueda de factores que la modificaron. La calidad de vida se evaluó mediante la escala de ECOG.

Resultados: fueron evaluables 34 pacientes de los cuales 14 presentaron diagnóstico histológico de tumor germinal no seminomatoso y 20 germinoma puro. Las manifestaciones más importantes por orden de frecuencia fueron alteraciones visuales, diabetes insípida e hipertensión endocraneana. El 100 % de los pacientes presentaron una tumoración suprasellar mixta con áreas sólidas y quísticas que afectaban el IV ventrículo. Existió elevación de alfafetoproteína en LCR en 12/14 pacientes y de Fracción B de HGC en 9/12. La sobrevida global fue de 85 % con una media de seguimiento de 48 meses. La histología no marcó diferencia en el pronóstico de sobrevida: los pacientes con TGNS tuvieron sobrevida de 88 % vs 80 % en pacientes con germinoma puro. La modalidad de tratamiento estableció una leve diferencia en el pronóstico, 95% para pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia además de cirugía vs 75 % para pacientes con radioterapia y cirugía. La influencia de la cirugía por sí sola no pudo ser demostrada: 88 % para pacientes con cirugía completa vs 75 % para pacientes con cirugía parcial. El 75 % de los pacientes tuvieron ECOG de 0 a 1 y el 35 % tuvieron secuelas neuroendócrinas importantes.

Conclusiones: Es necesario un régimen terapéutico que incluya quimioterapia primaria, radioterapia y cirugía en el tratamiento de los pacientes con TGSNC. La dosis de radioterapia puede ser disminuida en función de la respuesta a la quimioterapia. Es posible realizar cirugía de mínima invasión con el fin de disminuir al máximo las secuelas neuroendócrinas y obtener una mejor calidad de vida.

INTRODUCCION

Los Tumores germinales del SNC (TGSNC) son una entidad rara en pediatría, constituyen menos del 5 % de los tumores del SNC en niños. Se presentan en niños en edad escolar y adolescentes(1). Las manifestaciones clínicas incluyen diabetes insípida, hipopituitarismo, síntomas visuales así como hidrocefalia, pubertad precoz o síndrome de Parinaud (2,3). Estos tumores crecen en la línea media y se localizan más frecuentemente en la región pineal; en épocas pasadas esta región era prohibida para el neurocirujano, de tal manera que el diagnóstico de TGSNC era inferido por su respuesta a la radioterapia (1,2). Con el advenimiento de nuevos métodos de diagnóstico y técnicas quirúrgicas más eficientes, se ha logrado obtener su diagnóstico en forma más temprana (1,3). Los TGSNC son histológicamente análogos a los tumores germinales sistémicos, Se clasifican como germinomas y no germinomas que incluye: teratoma, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos y coriocarcinoma; se presentan más frecuentemente como tumores mixtos que en forma pura (3). La terapia convencional para TGSNC incluía radioterapia, sola en germinomas y combinada con quimioterapia en tumores no seminomatosos(4-6). Los germinomas son altamente radiosensibles y potencialmente radiocurables; se ha reportado 65 a 80% de sobrevida a 5 años usando sólo radioterapia. Los tumores no seminomatosos o no germinomas del SNC son menos sensibles a radioterapia y la sobrevida a 5 años, con o sin quimioterapia adyuvante más irradiación, se ha reportado en rangos de 20 a 75 % (7-8,10,12). Las dosis de radioterapia en niños de 50 a 55 Gy a los campos involucrados con o sin radioterapia de 30 a 36 Gy al neuroeje y son suficiente para ocasionar daño significativo al SNC y a tejidos adyacentes, manifestados como retardo en el crecimiento y deficiencias neuroendócrinas y cognitivas.(9,10)

Múltiples estudios clínicos han confirmado que los TGSNC tienen elevada respuesta a la quimioterapia con cisplatino, etopósido, y ciclofosfamida(11-15). Se ha demostrado la eficacia del carboplatino en el tratamiento de los tumores del SNC y su baja incidencia de efectos tardíos (12,16,17). Cuando la quimioterapia es usada antes de la radioterapia, el beneficio para el paciente es la modificación selectiva de la dosis de ésta basándose en la respuesta a la quimioterapia, disminuyendo así los efectos secundarios y las secuelas a largo plazo que ocasiona la radioterapia al ser administrada en edades tempranas (16,18).

JUSTIFICACION

Hemos realizado un estudio retrolectivo, transversal, descriptivo y observacional, con el fin de evaluar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con tumores germinales del SNC tratados en nuestra institución en los últimos 12 años.

MATERIAL Y METODOS

De 1985 a 1997, se registraron 34 pacientes con reciente diagnóstico histopatológico de tumor germinal primario del SNC, sin tratamiento previo, en el departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, México. Se excluyeron de este estudio aquellos pacientes con expediente clínico incompleto. Se analizaron las características clínicas y los estudios de imagen (tomografía axial computarizada, y en pacientes diagnosticados antes de 1989, angiografía cerebral; además de determinación de alfafetoproteína y fracción B de HGC tanto en suero como en LCR siendo considerados como negativos aquellos valores inferiores a 7ng/mL de AFP y a 2.2mIU/L de FBHGC, así mismo se realizaron RX de tórax, pruebas de funcionamiento renal y hepático. Todos los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica con el fin de reseca la mayor cantidad posible de tumor, todos los especímenes fueron analizados en el departamento de Patología de nuestra institución, realizándose tinciones con Hematoxilina y Eosina en todos los casos.

Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica en los casos que así lo ameritaron, estableciéndose la clasificación histológica de acuerdo a Bentley (3) La modalidad terapéutica fue establecida de acuerdo al período en el cual fue recibido cada paciente y al diagnóstico histológico específico. Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica del mayor porcentaje posible del tumor. En pacientes con diagnóstico de geminoma puro se administró radioterapia y 5 pacientes recibieron además quimioterapia. Los pacientes con tumores germinales no seminomatosos recibieron tratamiento con quimioterapia excepto aquellos que fallecieron durante la radioterapia (2/14). Los esquemas de quimioterapia se muestran en la tabla 2. La radioterapia se administró con bomba de Cobalto, con dosis a cráneo de 45 Gy, dosis tumor 35Gy y dosis a neuroeje de 32 Gy en pacientes con LCR positivo para células neoplásicas, con dosis diarias de 1.8 a 2 Gy por día. La respuesta fue evaluada por imagen (TAC) así como monitoreo de marcadores tumorales en los casos que así lo ameritaron, además de la respuesta clínica. Se realizó evaluación de la calidad de vida mediante escala de ECOG (22) en cada consulta. El seguimiento se realizó con revisión clínica mensual y toma de imagen cada 3 meses durante el primer año, cada 2 y 4 meses el segundo año cada 3 y 6 meses el tercer año y a partir del cuarto año evaluación clínica y de imagen cada año.

La sobrevida fue evaluada a partir de la fecha del diagnóstico y hasta la fecha de la última consulta de seguimiento, y/o la fecha de la defunción o abandono. La toxicidad temprana fue evaluada basándose en el número de ingresos hospitalarios debidos a efectos secundarios al tratamiento, la toxicidad tardía fue evaluada basándose en las secuelas atribuibles al tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Se estudiaron las variables epidemiológicas mediante medidas de tendencia central y de dispersión, las cuales son expresadas con proporciones y porcentajes, la sobrevida fue evaluada a partir de la fecha del diagnóstico y la fecha de la última consulta de seguimiento, mediante el método de Kaplan y Meier, aplicándose prueba de Log-Rank para determinar los factores que influyeron en el pronóstico y la sobrevida(21,23).

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes con diagnóstico de TGSNC, de los cuales 20 correspondieron a Germinoma Puro (GP) y 14 a Tumor germinal no seminomatoso (TGNS). Las características clínicas de los pacientes no variaron con relación al diagnóstico histológico y se enlistan en la tabla 1. La edad mínima fue de 3 años y la máxima de 17 años, con media de 11.5 a (DS 3.86años) y con mediana de 12 años. Se observó un ligero predominio del sexo femenino (19 femeninos y 15 masculinos, relación 1:1.4). La duración de la sintomatología mínima de 1 mes y máxima de 12 meses, los síntomas predominantes fueron hipertensión endocraneana, diabetes insípida y alteraciones visuales. La presentación del tumor fue supraselar con afección del IV ventrículo en el 100% de los pacientes, observándose una imagen hiperdensa e hipercaptante en todas las tomografías. La intervención quirúrgica logró resección de 40 a 100 % de la tumoración, con mediana de 89 %.El diagnóstico histopatológico de GP se obtuvo en 20 pacientes y en 14 pacientes se obtuvo diagnóstico histológico de TGNS: mixto 6/14, (coriocarcinoma más teratoma inmaduro), carcinoma embrionario más coriocarcinoma en 3/14, teratoma inmaduro 4/14, 1 paciente presentó un teratoma maduro. La determinación de marcadores tumorales fue negativa en todos los pacientes con diagnóstico de GP y en los pacientes con diagnóstico de TGNS, se observó que 8 pacientes tuvieron elevación de AFP Sérica , 12 de AFP en LCR , mientras que 6 pacientes tuvieron elevación de la FBde HGC en suero y 9 elevaron FB de HGC en LCR.

Estos parámetros se muestran en la tabla 1. Solamente dos de 26 pacientes a quienes se realizó citología de LCR tuvieron células neoplásicas. Estos pacientes tenían tumor germinal con componente de coriocarcinoma.

Como se mencionó anteriormente, la modalidad terapéutica fue establecida de acuerdo al periodo en el cual fue recibido cada paciente y al diagnóstico histológico (Tabla 1).

La sobrevida global para todos los pacientes con tumor germinal primario del SNC con una media de seguimiento de 45 meses es de 85 % y la sobrevida libre de enfermedad de 80%(gráfica 1). Al evaluar los factores que influyeron en la sobrevida de estos pacientes, se observó que los pacientes con tratamiento basado en cirugía, radio y quimioterapia tuvieron una sobrevida de 92 % a 48 meses, mientras que los pacientes que solo recibieron radioterapia y cirugía tuvieron 76.47 % a 48 meses, sin embargo no se demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.247$) Gráfica 2. Al analizar la sobrevida de acuerdo al diagnóstico histológico se observó que los pacientes con GP tuvieron sobrevida de 80%comparada con 88 % en pacientes con tumores no seminomatosos, sin embargo no se obtuvo un valor estadísticamente significativo para apoyarlo ($p=0.6193$,Gráfica 3). Con respecto al porcentaje de resección quirúrgica, los pacientes con resección de 40 a 80 % tuvieron sobrevida de 78 % a 45 meses de seguimiento, comparada con 85% en pacientes con resección de 80 a 100 %, estas diferencias no pudieron ser corroboradas estadísticamente ($p=0.71$, gráfica 4). No se observó relación entre la magnitud de incremento de los marcadores tumorales con el pronóstico de los pacientes con TGNS. La edad, el sexo y la duración de los síntomas no presentaron ninguna influencia en cuanto al pronóstico de estos pacientes. Hubo 6 defunciones, 4 pacientes con GP y 2 pacientes con TGNS.

5 defunciones ocurrieron durante el primero y segundo mes de tratamiento, debidas principalmente a complicaciones de la radioterapia con edema cerebral severo en 3 pacientes e infección severa agregada en 2 pacientes.

Un paciente que había logrado remisión con radioterapia y quimioterapia, falleció al sexto mes por complicaciones infecciosas secundarias al uso de quimioterapia (sepsis por gram negativos). Un paciente con diagnóstico de geminoma puro que recibió únicamente cirugía con resección de aproximadamente 100 %, presentó recidiva tumoral a los 8 meses de seguimiento, abandonando posteriormente el tratamiento y un paciente con teratoma inmaduro más coriocarcinoma que tuvo resección de 60 %, con quimioterapia (CISCA) pero sin radioterapia, presentó recidiva tumoral a los 2 años de seguimiento. La calidad de vida se evaluó en la última fecha de seguimiento, encontrándose una calidad de vida aceptable (ECOG 0-1) en 64% de los pacientes (Tabla 3). Las secuelas más frecuentes atribuidas al tratamiento, fueron principalmente panhipopituitarismo que amerita soporte hormonal en 10 de 34 pacientes, además de deterioro cognitivo y conductual leve a moderado que ocasiona limitación para su cuidado en 25 % de los pacientes.

DISCUSION

Los TGSNC son infrecuentes, las series reportadas en la literatura incluyen en su mayoría estudios multicéntricos (1,2,4,17,29). En este estudio se muestra la experiencia de una Institución única en el tratamiento de estos pacientes en los últimos 12 años. La presentación clínica y de imagen de nuestros pacientes no varían en relación con lo reportado en la literatura(1,2,4,17,29).

La Histología predominante fue de Germinoma Puro, al igual que el estudio multicéntrico reportado (17). Los TGSNC son altamente sensibles tanto a la radio terapia como a la quimioterapia, por lo tanto los índices de curación son elevados, sin embargo, el tratamiento de estos pacientes sigue siendo un tema controversial, ya que la sobrevida de estos pacientes se ve afectada por las secuelas a largo plazo, atribuibles principalmente al uso de la radioterapia, como son las secuelas neuroendócrinas, neurológicas y cognitivas (5-10,18-19,24).

Anteriormente el tratamiento convencional incluía radioterapia sola para pacientes con germinomas puros y con junto con quimioterapia para pacientes con tumores germinales no seminomatosos. Se ha reportado sobrevida de 65 a 95 % a 5 años en pacientes con radioterapia sola (1,5-8,19). Los TGNS son menos sensibles a radioterapia y la sobrevida a 5 años, con o sin quimioterapia adyuvante se ha reportado de 20 a 76 %(1,13,14,15,17,26). El uso de quimioterapia sistémica como bleomicina, etopósido, vinblastina, cisplatino y sus derivados, tiene efectos bien conocidos a largo plazo, la toxicidad temprana es elevada y la sobrevida no es mayor que con el uso de radioterapia sola, las recaídas se presentan de manera temprana (17meses), por lo que el índice riesgo beneficio de quimioterapia como única modalidad de tratamiento debe ser cuestionado(11,12,14). En el Primer Estudio Cooperativo Internacional para Tumores Germinales del SNC, se incluyeron 71 pacientes que fueron tratados con quimioterapia basándose en carboplatino, etopósido y bleomicina, independientemente del diagnóstico histológico logrando una sobrevida de 76% a dos años (84% para TGNS y 84 % para GP) con un periodo de seguimiento de 35 meses (17). En un estudio subsecuente, publicado por Merchant se trataron 8 de los 28 pacientes con diagnóstico de TGSNC tratados en el estudio previo que presentaron recidiva tumoral temprana.

Estos pacientes fueron rescatados con radioterapia 45 Gy dosis tumor y 25 Gy a cráneo y neuroeje, logrando una sobrevida de 100 % a 32 meses (20).

Allen (12,16) reportó el uso de quimioterapia preirradiación con agentes como carboplatino, en 11 pacientes con GP con el fin de administrar una dosis menor de RTP y disminuir el volumen a irradiar, obteniendo así menores secuelas y por consiguiente una mejor calidad de vida. En 1998, la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica reportó también el uso de quimioterapia preirradiación en 39 pacientes con Geminoma Puro, intracraneal no metastásico, usando vinblastina, Bleomicina, cisplatino e irradiación focal con dosis tumor de 30 Gy, con falla en 3 de 5 pacientes, por lo que se reemplazó vinblastina y bleomicina por etopósido e ifosfamida, logrando una sobrevida global de 100 % y una sobrevida libre de enfermedad de 93 % a 32 meses (29). En nuestros pacientes no fue necesario el uso de medicamentos como ifosfamida para lograr una elevada tasa de sobrevida, pero consideramos que puede ser un medicamento de primera elección en pacientes con tumores voluminosos o de difícil acceso quirúrgico. El costo de estos tratamientos es elevado por lo que consideramos que no es de primera elección en pacientes con tumores geminales de bajo riesgo.

Nosotros obtuvimos una sobrevida global de 82.5 % (Intervalo de confianza 95% de 80 a 120) con una media de seguimiento de 50 meses y sobrevida global de 78%, usando principalmente radioterapia para pacientes con geminoma puro, y adyuvante a quimioterapia en pacientes con TGNS. Estos resultados son comparables a los reportados por el grupo Cooperativo Internacional en 1996, quienes usaron quimioterapia sola y obtuvieron sobrevida global 76 % a 2 años, con un volumen de 71 pacientes de los cuales recayeron 28 (17).

El pronóstico de estos pacientes está en relación con el diagnóstico histológico, se ha demostrado que los pacientes con diagnóstico de Germinoma Puro tienen una sobrevida más elevada que los pacientes con TGNS. (84 % vs 62 % media de seguimiento 35 meses, p 0.03, Intergrupo Cooperativo Internacional) (17). Nosotros obtuvimos una sobrevida de 88 % a 50 meses para pacientes con TGNS (n=14) y 80 % para pacientes con germinoma puro (n=20), sin embargo no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, ya que el tamaño de las muestras es notablemente diferente.

Se evaluó la influencia de factores que tuvieron influencia en el pronóstico, tales como la edad, el sexo, la duración de la sintomatología, los niveles de marcadores tumorales al diagnóstico, sin embargo no se encontró relación alguna con el pronóstico de sobrevida al igual que lo reportado en la literatura (25-28). La modalidad terapéutica utilizada marcó diferencias en la sobrevida; los pacientes que fueron tratados con cirugía radioterapia y quimioterapia, tuvieron una sobrevida mayor que los pacientes que recibieron solamente cirugía y radioterapia, (92% vs 78%), probablemente el número de pacientes no revela en forma clara una diferencia estadísticamente significativa (p.0.255). En cuanto al porcentaje de resección quirúrgica, se observó que los pacientes con resección quirúrgica inicial mayor al 80 % tuvieron una sobrevida de 85 % comparada con 75 % para pacientes con resección menor de 80 % (p 0.75). Consideramos que este factor tiene un peso clínicamente significativo para nuestro medio, ya que la mayoría de nuestros pacientes es referido en forma tardía y por consiguiente, presentan grandes volúmenes tumorales al momento del diagnóstico y otras complicaciones importantes inherentes al mismo tumor, como diabetes insípida e hipertensión endocraneana severa, las cuales influyen directamente en la morbilidad pre y postquirúrgica. El 80 % de las defunciones ocurrieron entre el primer y segundo mes de tratamiento, durante la radioterapia o bien en el postquirúrgico inmediato, secundarias a edema cerebral severo y a infección, lo cual puede estar relacionado con lo mencionado anteriormente.

Hubo dos recaídas, que ocurrieron a los 6 meses y dos años de tratamiento, el primer paciente no había recibido adyuvancia, debido a que la resección había sido aparentemente completa y otro paciente con germinal mixto que recibió quimioterapia y cirugía pero sin radioterapia, presentó recidiva a los 2 años de seguimiento, con gran volumen tumoral y no pudo ser rescatado, ya que no aceptó tratamiento alguno.

Se ha estudiado la calidad de vida, incluyendo los factores que afectan el pronóstico intelectual, emocional y la función académica en pacientes pediátricos con tumores cerebrales(23). Las secuelas a largo plazo que ocasionan los tumores de la región pineal han sido objeto de estudio, detectándose principalmente panhipopituitarismo secundario y las alteraciones cognitivas(24-28).

La calidad de vida que se ha logrado es aceptable (ECOG 0-1 de 75%), si tomamos en cuenta la morbilidad ocasionada por el tumor per se además de los volúmenes tumorales que manejamos y por consiguiente al procedimiento quirúrgico. Acorde con lo publicado, observamos que la calidad de vida no varía con el diagnóstico histológico, la secuela más importante en frecuencia fue el panhipopituitarismo, que amerita soporte hormonal en 30 % de los pacientes. No realizamos pruebas cognitivas en este estudio, ya que éstas son objeto de un estudio prospectivo en nuestra institución. Aún con lo mencionado anteriormente, la mayoría de nuestros pacientes ha sido reintegrado a la sociedad.

CONCLUSIONES

Concluimos que la radioterapia sigue siendo una parte esencial en el tratamiento de los TGSNC, que la dosis terapéutica de la misma puede ser disminuida en función a la respuesta de estos tumores a la quimioterapia, disminuyendo así el índice de efectos tardíos y por consiguiente, lograr una mejor calidad de vida.

Con el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas tales como biopsias por estereotaxia y mejor soporte en el postquirúrgico inmediato, estas secuelas pueden ser disminuidas en un gran porcentaje. Ante la presencia de un tumor supraselar en la línea media, productor de Alfafetoproteína o Fracción b de HGC se puede usar quimioterapia primaria, con el fin de lograr citoreducción y disminuir aún más la morbilidad quirúrgica, el volumen y la dosis de radioterapia y con el fin de obtener una mejor calidad de vida. El uso de agentes quimioterapéuticos como carboplatino, disminuye la toxicidad tardía y medicamentos tales como la Ifosfamida pueden ser usados de primera intención en pacientes con tumores germinales no seminomatosos, voluminosos y / o de difícil acceso neuroquirúrgico.

Es necesario un régimen de tratamiento combinado de quimioterapia, radioterapia y cirugía de mínima invasión, además de una evaluación prospectiva neuroendócrina y cognitiva. Hemos iniciado un protocolo de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y radioterapia tardía.

BIBLIOGRAFIA

1. Hoffman H, Otsubo H, Hendrick B, Humphreys R, Drake J, Becker L, Greenberg M, Jenkin D. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991; 74:545-51.
2. Jeggins MT, Gelman R, Hochberg BN et al. Intracranial germ-cells tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63:155-67.
3. Bentley AJ, Parkinson MC, Harding BN et al. A comparative morphological and immunohistochemical study of testicular seminomas and intracranial germinomas. *Histopathology* 1990;17:443-9
4. Legido A, Packer RJ, Sutton LN et al. Suprasellar germinomas in childhood. A reappraisal. *Cancer* 1989; 63: 340-4.
5. Nakaguawa K, Auki Y, Akanuma A et al. Radiation therapy of intracranial germ-cells tumors with radiosensitivity assessment. *Radiat Med* 1992;10:55-1.
6. Shimaka N, Izuno I, Oguch M et al: Radiation therapy of intracranial germinoma. *Nippon Acta Radiologica* 1992;52:786-92.
7. Harrigan P, Loeffler JS, Shirve D et al. Intracranial germinoma. A case for low dose radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;32:216(suppl 1, abstr)
8. Wolden MD, Wara W, Larson D, Prados M, Edwards M, Sneed P. Radiation therapy for primary intracranial germ-cells tumors. In *J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):943-9.
9. Silver JH, Radcliffe J, Peckham V et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1390-6.
10. Kiltie AE, Gattamaneni HR. Survival and quality of life of pediatric intracranial germ-cell tumor patients treated at the Christie Hospital, 1972-1993. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:450-6.

11. Williams P, Henner D, Roman-Goldestein S, Dahiborg S, Brummet R, Tableman M, et al. Toxicity and efficacy of carboplatin and etoposide in conjunction with disruption of the blood-brain tumor barrier in the treatment of intracranial neoplasms. *Neurosurg* 1995;37:17-26.
12. Allen J, Da Rosso R, Donahue MD, Nirenberg A. A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 1994;74(3):940-44.
13. Kida Y, Kobashi T, Yshida J, kato K, Kageyama V. Chemotherapy with cisplatin for alfafetoprotein-secreting germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1986;65:470-5.
14. Kumura E, Arita N, Hayakawa T, Ushio Y, Nakata H, Marasahu A, Mogami H. Successful combination chemotherapy (cisplatin, vincristine, and bleomycin) against peritoneal dissemination of intracranial germ-cell tumor. *Neurosurg* 1986;18:802-4.
15. Herrman H, Westphal M, Winkler K, Laas R, Shulte F. Treatment of non germinomatous germ-cells tumors of the pineal region. *Neurosurg* 1994;34(3):524-8.
16. Allen JC, Hokim J, Packer R. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ-cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1987;67:65-70.
17. Balmaceda C, Hellen G, Rosseblun M, Diex B, Villablanca J, Stewart K. Chemotherapy without irradiation-A novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. *J Clin* 1996; 14:2098-15.
18. Dattoli MJ, Newall J. Radiation therapy for intracranial germinoma. The case limited volume treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:29-33.
19. Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of radiation dose for intracranial germinoma: A prospective study. *Br J Cancer* 1994;70:984-89.
20. Merchant T, Davis J, Sheldon J, Leibel S. Radiation Therapy for relapsed CNS Germinoma after primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;204-9.

21. Kaplan EI, Meier P, Non parametric estimation from incomplete observations. J Am sta Assoc 1958;53:457-81.
22. Moken M et al. Toxicity and response criteria of Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649.
23. Ellenbergl, Mc comb GJ, Siegel SE, Stowe S. Factors affecting intellectual outcome in pediatric Brain tumors patients. Neurosurgery 1987;21:638-44.
24. Kun LE, Muhlerm RK, Cisco JJ, Quality of life in children terated for brain tumors. Intellectual emotional and academic function. J Neursurg 1983;58:1-6.
25. Kuwuara K, Mori T, Fatakura R, Suga T, Susuki J, Wada T, Follow-up study of 107 germinal tumors and long-term survivors. Neurol Med Chir(Tokyo) 1984;24:854-62.
26. Sakaii N, Yamada H, Andoh T, Hirata t, Shimizu K, Sinoda J. Primary intracranial germ-cell tumors. A retrospective analysis with special reference to long term results of treatment and the behavior of rare types of tumors. Acta Oncol 1988;27:43-50.
27. Shulte FJ, Matthes-Martin S, Zarbock G, Herman HD. Prognosis and quality of life following tumors in the pineal region in childhood. Kin Pediatr 1987; 199:429-39.
28. Ono N, Kakegawa T, Zama A, Nakamura M, Inoue H et al. Factors affecting functional prognosis in survivor of primary Central Nervous System Germinal tumors. Surg Neurol 1994;41:9-15.
29. Baranzelli D, Patte C, Bouffett E, Dominique C, Jean L, Michele P, Lejars O, Lutz P, LE Gall, Kalifa C. Nonmetastatic Intracranial germinoma. The experience of the French Society of Pediatric Oncology. Cancer 1997;80,9:1792-97.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 1.

CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON TUMOR GERMINAL DEL SNC

Característica	GERMINOMA PURO	GERMINAL NO SEMINOMATOSO	TOTAL
Edad (mediana)	11a	12.4a	12a
Sexo Masculino/femenino	10/10	5/9	15/19
Duración de sintomatología	6.7m	4.2m	5.5 meses
Características clínicas			
Alteraciones visuales			
Crisis convulsivas	70%	65%	67%
Hipertensión endocraneana	25%	30%	26%
Diabetes Insípida	80%	78%	80%
	50%	65%	60%
Dx histológico			
	Germinoma Puro	Coniocarcinoma + teratoma inmaduro 6 Carcinoma embrionario 3 Teratoma inmaduro 5	
Marcadores tumorales			
	Negativos	AFP S (14-312 ng/ml) AFP LCR (12-685ng/ml) FBHGCS (9-12888mU/ml) FBHGCLR (9 -32883mU/mL)	Mediana 106 Mediana 259 Mediana 980 Mediana 3250
Modalidad de tratamiento (No de pacientes)			
Cirugía, RT y QTP	5	8	13
Cirugía y RT	14	2	16
Cirugía y QTP	0	3	3
Cirugía	1	1	2

Tabla 2.

**TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
TGSNC**

ESQUEMA (mg/m2)	GERMINOMA	TGN
SIN QUIMIOTERAPIA	15	1
CDDP 100 +VP16 100 x 3días	3	5
CDDP100mgm2+VP16 100 x 3 días+ Bleomicina 15 U/m2	2	3
CDDP 100+ VP16 100 x3 días +Vinblastina 6		3
Moztaza Nitrogenada 6 y Vincristina 1.5 días 1y8,Procarbazina 100 yPrednisona 40 días 1-14		1
Ciclofosfamida 1000mg,Doxorubicina 40mg,Cisplatino 80 mg x 1 día		1

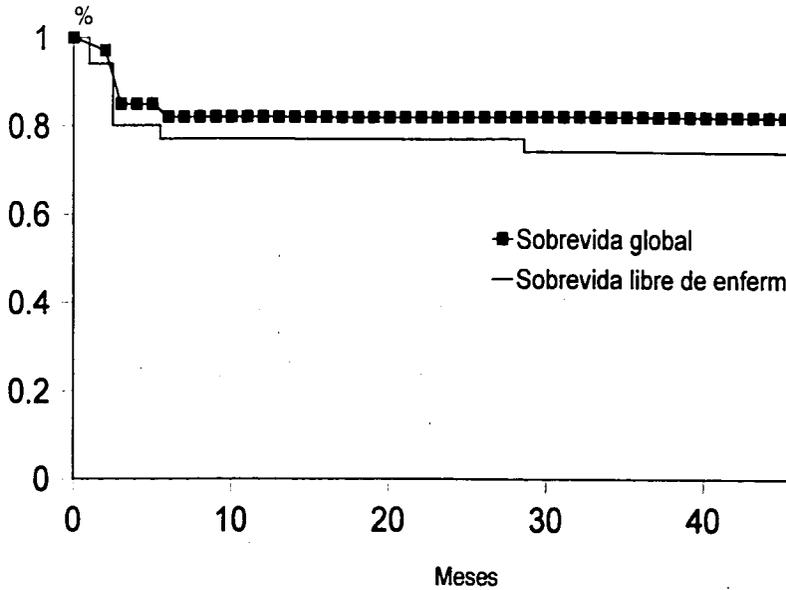
Tabla 3.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TGSNC

ECOG	Germinoma puro	Germinal no seminomatoso	Total %
0	11	7	19 (56%)
1	4	3	7(20%)
2	2	2	4(12%)
3	3	2	5(14%)
Total	20	14	34 (100%)

Gráfica 1.

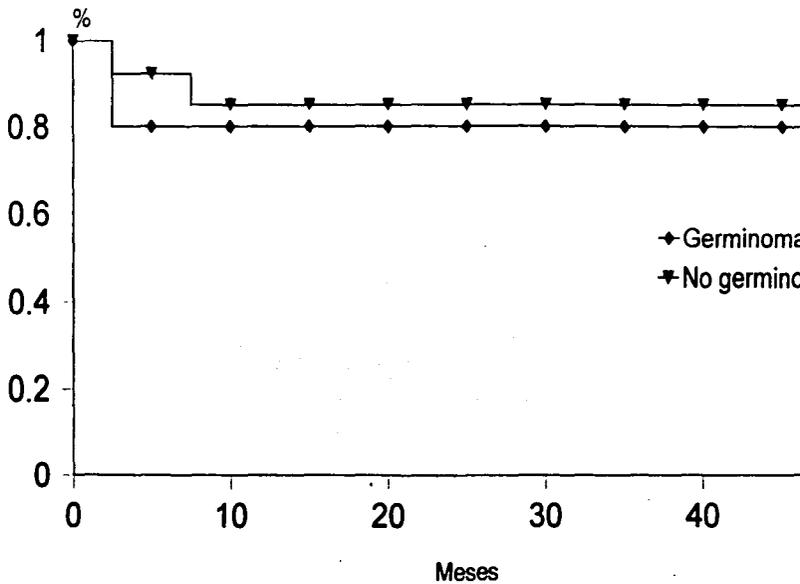
SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD PACIENTES CON TGSNC



De

Gráfica 2.

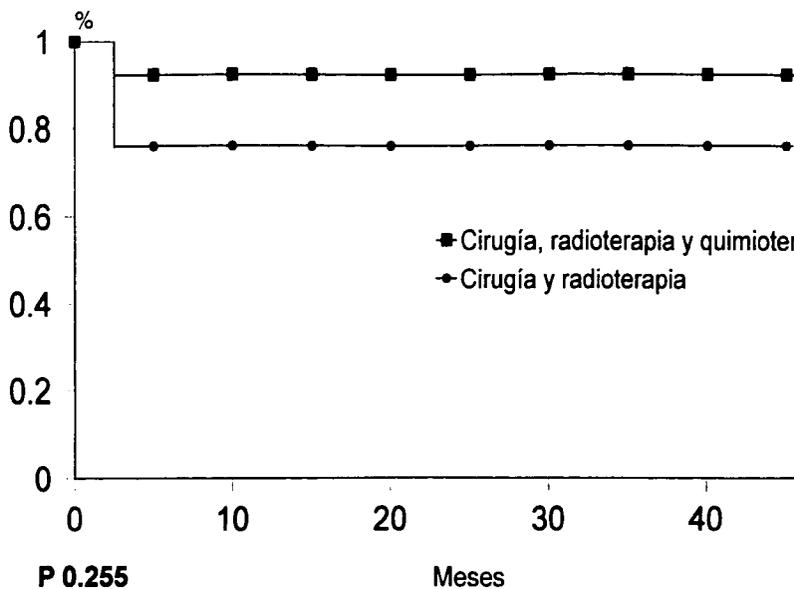
SOBREVIDA DE ACUERDO A HISTOLOGIA



p 0.54

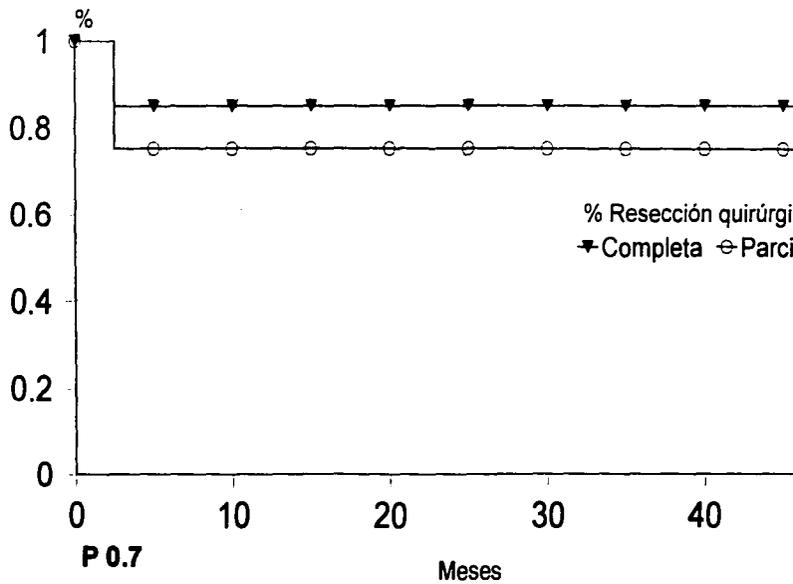
Gráfica 3.

SOBREVIDA DE ACUERDO A MODALIDAD TERAPEUTICA



Gráfica 4

SOBREVIDA DE ACUERDO A TIPO DE CIRUGIA



22